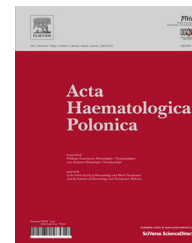




Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Ruksolitynib w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych Ph(-)



Ruxolitinib in therapy of myeloproliferative neoplasms Ph(-)

Tomasz Wróbel*

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UMED we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Wrocław, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.06.2015

Zaakceptowano: 16.07.2015

Dostępne online: 26.07.2015

Słowa kluczowe:

- pierwotna mielofibroza
- czerwienica prawdziwa
- nadpłytkowość samoistna
- nowotwory mieloproliferacyjne
- ruksolitynib

Keywords:

- Primary myelofibrosis
- Polycythemia rubra vera
- Essential thrombocytaemia
- Myeloproliferative neoplasms
- Ruxolitinib

ABSTRACT

Ruxolitinib is the first JAK kinase inhibitor registered for the treatment of primary myelofibrosis and post-polycythaemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocytaemia myelofibrosis. The article is a summary of current clinical data with ruxolitinib therapy both in myelofibrosis and in other Ph-negative myeloproliferative neoplasms.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Nowotwory mieloproliferacyjne Ph ujemne (*myeloproliferative neoplasms*; MPN) to grupa chorób, opisanych już w latach 50. ubiegłego wieku przez W. Dameshka, do których zalicza się m.in. pierwotną mielofibrozę (*primary myelofibrosis*; PMF), czerwienicę prawdziwą (*polycythaemia vera*; PV) oraz nadpłytkowość samoistną (*essential thrombocytaemia*; ET).

Nowotwory te są klonalnymi chorobami komórek macierzystych szpiku, które charakteryzują się proliferacją jednej lub więcej linii hematopoetycznej. PMF obok PV i ET należy do klasycznych MPN Ph ujemnych. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziony związanym z hematopoezą pozaszpikową

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UMED we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska. Tel.: +48 717842754.

Adres email: tomasz.wrobel@umed.wroc.pl

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.004>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy w jamie brzusznej, co prowadzi do zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Najważniejszymi problemami klinicznymi u chorych na PV i ET są powikłania zakrzepowe i krwotoczne. Ponadto pacjenci często skarżą się na objawy ogólnoustrojowe np. zmęczenie, świąd skóry, gorączka, chudnięcie, bóle kostne i mięśniowe, które w znacznym stopniu pogarszają ich jakość życia. Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę jest niewielkie. Wzrasta ono istotnie w przypadkach stosowania leków alkilujących po uprzedniej terapii hydroksymocznikiem. W przebiegu tych chorób może także wystąpić włóknienie szpiku. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF [1, 2].

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). O ile mediana przeżycia w PV i ET przekracza 20 lat, o tyle w PMF jest o połowę krótsza i wynosi ok. 10 lat. Przeżycie jest znacząco krótsze u chorych z obecnością czynników ryzyka. Wskaźnik prognostyczny *International Prognostic Scoring System* (IPSS) bierze pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu: wiek > 65 lat, poziom hemoglobiny < 10 g/dl, liczbę leukocytów > 25 G/l, obecność we krwi obwodowej > 1% blastów oraz obecność objawów ustrojowych. W zależności od ilości czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup: niskiego ryzyka (bez czynników ryzyka) z medianą przeżycia 11,3 roku; pośredniego 1 (1 czynnik) – 7,9 roku, pośredniego 2 (2 czynniki) – 4 lata oraz wysokiego ryzyka (≥ 3 czynniki) – 2,3 roku. Modyfikacją tego wskaźnika jest *Dynamic IPSS* (DIPSS), który używa tych samych parametrów, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale również w trakcie przebiegu choroby. Zwrócono w nim także uwagę na większe niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości. Jego modyfikacją jest DIPSS plus, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi < 100 G/l oraz niekorzystny kariotyp. Obecność niekorzystnego kariotypu lub obniżenie płytek krwi < 100 G/l należą do czynników wskazujących na ryzyko transformacji w ostrą białaczkę [3–5]. Leki dotychczas stosowane w terapii PMF, takie jak hydroksymocznik czy kortykosteroidy mają działanie objawowe i nie wpływają na przeżycie chorych. Narazie jedyną możliwością skutecznego leczenia PMF jest allotransplantacja szpiku kostnego. Jednak z uwagi na znaczną toksyczność ta forma leczenia powinna być zarezerwowana dla wybranej grupy chorych – młodszych o pośrednim 2 lub wysokim ryzyku wg DIPSS [6, 7]. Stąd stnieje potrzeba znalezienia alternatywnej terapii dla chorych na PMF.

Odkrycie mutacji kinazy tyrozynowej JAK2 V617F wpłynęło na lepsze zrozumienie patomechanizmu oraz klinicznych i biologicznych atrybutów MPN. Mutacja ta obecna u ponad 90% chorych na PV i ok. 60% pacjentów z MF i ET nie jest ani jedynym, ani być może najważniejszym defektem molekularnym prowadzącym do rozwoju MPN. Jednak zaburzenia szlaku sygnałowego JAK-STAT odgrywają ważną

rolę w patogenezie tych schorzeń. Kinaza JAK2 należy do cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych i stanowi element szlaku sygnałowego zależnego od receptorów cytokinowych, prowadzącego do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transducers and activators of transcription*) oraz innych kinaz np. PI3K (*phosphatidylinositol 3 kinase*), RAS-MAPK (*RAS and mitogen-activated protein kinase*), wpływając tym samym na ekspresję genów regulujących proliferację, różnicowanie i apoptozę. Kinaza JAK2 odgrywa główną rolę w modyfikacji odpowiedzi na stymulację erytropoetyną, trombopoetyną, granulocytarno-makrofagowym czynnikiem wzrostu, interleukiną 3 i 5. Natomiast zarówno JAK1, jak i JAK2 przekazują sygnały indukowane interleukinami 6, 10, 11, 19, 20, 22 i interferonem γ . Mutacje w obrębie kinazy JAK2 prowadzą do konstytutywnej (niezależnej od cytokin) aktywacji szlaku JAK-STAT. W ostatnich latach opisano nowe mutacje kalretikuliny występujące u ok. 80% chorych niebędących nosicielami mutacji JAK2 lub MPL. Ponadto wykazano wiele innych niespecyficznych zaburzeń molekularnych, takich jak TET2 (*Ten-Eleven-Translocation-2*), ASXL1 (*Additional Sex Combs-Like 1*), IDH (*Isocitrate Dehydrogenase*), EZH2 (*Enhancer of Zeste Homolog 2*). Zmiany te, podobnie jak mutacja JAK2 V617F, mają jednak prawdopodobnie charakter wtórny i nie leżą u molekularnego podłoża choroby. W badaniach *in vitro* wykazano jednak większą skuteczność ruksolitynibu u chorych, u których mutacja JAK2 poprzedza mutację TET2 [8–11].

Poznanie zaburzeń szlaku sygnałowego JAK-STAT w patogenezie MPN stało się inspiracją do rozwoju terapii celowanej w tej grupie chorób. Ruksolitynib jest inhibitorem JAK hamującym szlak sygnałowy JAK-STAT niezależnie od stanu mutacji JAK2. Nie jest to lek selektywny wobec mutacji JAK2 V617F, lecz wykazuje aktywność wobec wszystkich kinaz rodziny JAK (JAK1, JAK2, JAK3 i Tyk2) i innych kinaz tyrozynowych. Brak selektywności wyjaśnia skuteczność tego leku u chorych bez mutacji JAK2 oraz, biorąc pod uwagę rolę JAK-STAT w hematopoezie, jego znaczącą toksyczność hematologiczną. Z drugiej strony obniżenie stężenia cytokin pozapalnych i poprawę stanu ogólnego po zastosowaniu ruksolitynibu przypisuje się hamowaniu kinazy JAK1. Ruksolitynib jest pierwszym, spośród wielu pozostających w badaniach klinicznych inhibitorów kinazy JAK, zarejestrowanym w USA do leczenia mielofibrozy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS. W Europie wskazanie obejmuje leczenie splenomegalii związanej z chorobą lub objawów występujących u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. Na podstawie wstępnych badań 1. i 2. fazy ruksolitynib u chorych na PMF okazał się skuteczny w redukcji splenomegalii i objawów systemowych związanych z mielofibrozą. Następnie lek ten został poddany ocenie w dwóch randomizowanych badaniach rejestracyjnych 3. fazy COMFORT I i COMFORT II.

W badaniu COMFORT I chorzy na mielofibrozę z ryzykiem pośrednim 2 lub wysokim wg IPSS i splenomegalią byli randomizowani do leczenia ruksolitynibem (w dawce 20 mg lub 15 mg w zależności od liczby płytek, dwa razy dziennie) lub placebo. W przypadku progresji splenomegalii $\geq 25\%$

dopuszczalne było przejście z grupy kontrolnej placebo do leczenia lekiem badanym. Spośród 155 chorych leczonych ruksolitynibem u 41,9% osiągnięto pierwotny punkt końcowy, którym była redukcja splenomegalii $\geq 35\%$ w badaniu TK lub NMR w 24 tygodniu leczenia. W grupie placebo odsetek ten wyniósł 0,7%. Poza tym u 45,9% w grupie badanej uzyskano istotną redukcję objawów ogólnych związanych z MF, w porównaniu z 5,3% w grupie kontrolnej [12].

W badaniu COMFORT II chorych randomizowano w skali 2:1, porównując grupę leczonych ruksolitynibem versus najlepsza dostępna terapia (BAT; *best available therapy*) – najczęściej był to hydroksymocznik 47%, glikokortykosteroidy 16%, bez leczenia 33%. Również w tym badaniu dopuszczalne było przejście z grupy kontrolnej do grupy badanej w przypadku wystąpienia progresji splenomegalii. Pierwszorzędowy punkt końcowy, którym była redukcja splenomegalii $\geq 35\%$ w badaniu TK lub NMR w 48. tygodniu leczenia, osiągnęło 28% leczonych ruksolitynibem i 0% w ramieniu BAT. W obydwu badaniach różnice na korzyść ruksolitynibu były statystycznie znamienne i były niezależne od stanu mutacji JAK2. Warto też zauważyć, że korzyść kliniczną w postaci redukcji splenomegalii mniejszej niż $\geq 35\%$ i zmniejszenie objawów ustrojowych obserwowano u większości pacjentów leczonych ruksolitynibem. W badaniu COMFORT II różnego stopnia zmniejszenie powiększonej śledziny wykazano u 97% chorych [13].

Dodatkowo w badaniu COMFORT I wykazano korzyść w całkowitym przeżyciu chorych w grupie leczonych ruksolitynibem. Przy medianie obserwacji 51 tygodni zanotowano 13 (8,4%) zgonów w grupie ruksolitynibu i 24 (15,7%) zgonów w grupie placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych ruksolitynibu należą niedokrwistość i małopłytkowość oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [12, 13].

Ostatnio opublikowana aktualizacja badania COMFORT I wykazała, że przy medianie obserwacji 179 tygodni, nadal 50% pacjentów w grupie randomizowanej do leczenia ruksolitynibem kontynuowało terapię tym lekiem. Natomiast wszyscy chorzy w grupie placebo albo zaprzestali leczenia, albo rozpoczęli terapię ruksolitynibem. W tygodniu 144. mediana redukcji splenomegalii wynosiła 34%. Utrzymywała się także korzyść w postaci poprawy jakości życia. Wydłużenie czasu całkowitego przeżycia na korzyść ruksolitynibu pozostawało znamienne statystycznie, mimo że wielu chorych w grupie placebo zaczęło otrzymywać inhibitor JAK. Lek był dobrze tolerowany i w dłuższej obserwacji nie stwierdzono nasilenia niedokrwistości czy małopłytkowości [14].

Podobne dane przedstawia 3-letnia aktualizacja badania COMFORT II. Prawdopodobieństwo utrzymywania się redukcji splenomegalii $\geq 35\%$ wynosiło 73% w tygodniu 48. i 50% w tygodniu 144. Po 3 latach 45% chorych nadal było leczonych ruksolitynibem. Lek był dobrze tolerowany, powodował głównie niedokrwistość i małopłytkowość, które ulegały poprawie wraz z trwaniem leczenia. Rzadko stanowiły powód odstawienia leku (odpowiednio w 1% i 3,6% przypadków). Ponadto, podobnie jak w badaniu COMFORT I, u chorych leczonych inhibitorem kinaz wykazano wydłużenie całkowitego przeżycia i zmniejszenie o połowę ryzyka zgonu w stosunku do grupy kontrolnej BAT (*hazard ratio* – 0,48; 95% CI; 0,28–0,85; *log-rank test*, $P = 0,009$) [15]. Innym

argumentem za korzystnym efektem inhibitora JAK jest łączna analiza badań COMFORT, która wykazała, że chorzy wysokiego ryzyka leczeni ruksolitynibem mają podobny czas przeżycia jak pacjenci ryzyka pośredniego 2 w grupie kontrolnej. W obu badaniach randomizowanych wykazano wydłużenie całkowitego przeżycia chorych leczonych ruksolitynibem, mimo dopuszczenia terapii tym lekiem u pacjentów z grup kontrolnych w przypadkach progresji [16]. Obserwacja ta sugeruje, że leczenie inhibitorem JAK u chorych z MF i ryzykiem pośrednim 2 lub wysokim powinno być wdrożone niezwłocznie. Wyniki podobne do badań COMFORT w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa uzyskano w badaniu JUMP (*JAK Inhibitor Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients*) opartym na programie rozszerzonego dostępu do leku, do którego włączono ponad 2000 pacjentów w 25 krajach. Istnieją też przesłanki, że lek ten przynosi korzyść kliniczną u chorych niskiego i pośredniego 1 ryzyka wg IPSS, a także u chorych bez splenomegalii [17–19].

Korzyści kliniczne obserwuje się już w kilka dni po rozpoczęciu terapii ruksolitynibem, są one jednak ściśle zależne od kontynuowania terapii i od dawki leku. Zmniejszenie dawki lub odstawienie leku powoduje ponowne powiększenie śledziny i nawrót objawów ogólnoustrojowych. Nagłe przerwanie terapii może grozić wystąpieniem gwałtownych objawów wstrząsu związanych z szybkim wzrostem stężenia cytokin prozapalnych. Wydaje się, że jest to substancja o działaniu bardziej „antycytokinowym” niż antyproliferacyjnym [20]. Cytopenie związane z terapią ruksolitynibem są zależne od dawki leku. Dawka początkowa powinna być modyfikowana w zależności od liczby płytek krwi. Redukcja dawki do 2×10 mg nie pogarsza istotnie skuteczności leczenia. Niedokrwistość i małopłytkowość nasilają się w ciągu pierwszych 8–12 tygodni leczenia [14, 15]. Spośród działań niepożądanych związanych z długotrwałą terapią inhibitorem JAK należy wziąć pod uwagę niedobór odporności związany z upośledzeniem funkcji komórek NK i limfocytów T. U chorych leczonych ruksolitynibem opisywano przypadki zakażeń grzybiczych, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*, reaktywację wirusów Herpes, zakażenia grzybicze *Cryptococcus neoformans*, a także postępującej encefalopatii wieloogniskowej [21–23].

Wpływ ruksolitynibu na naturalny przebieg mielofibrozy i na wydłużenie przeżycia chorych może mieć charakter wieloczynnikowy:

1. Poprawa stanu sprawności poprzez redukcję objawów ogólnych i zmniejszenie kacheksji. W badaniu COMFORT I u osób leczonych ruksolitynibem wykazano istotne zmniejszenie poziomu cytokin pozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy guza alfa (TNF α), obniżenie białka C reaktywnego oraz wzrost stężenia erytropoetyny i leptyny. Zmiany w profilu cytokinowym nie dotyczyły pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto u chorych w tym samym badaniu Mesa i wsp. wykazali poprawę w odniesieniu do objawów związanych z mielofibrozą, takich jak uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w podżebrzu, uczucie pełności w jamie brzusznej, wzmożona potliwość, świąd skóry, bóle kostne i mięśniowe oraz trudności w poruszaniu. Dodatkowo

w skali oceniającej jakość życia chorych zanotowano poprawę funkcji fizycznych, emocjonalnych, społecznych i poznawczych. Zmiany te były zwykle proporcjonalne do stopnia redukcji splenomegalii. Ten sam autor wykazał dodatnią korelację pomiędzy ustąpieniem kacheksji wyrażanej przyborem masy ciała i podniesieniem poziomu cholesterolu, które obserwowano w trakcie leczenia inhibitorem JAK a wydłużeniem czasu przeżycia. W porównaniu z placebo leczenie ruksolitynibem spowodowało przybór masy ciała o 3,9 kg vs ubytek o 1,9 kg oraz wzrost poziomu albumin o 5,8% vs obniżenie o 1,7%. [24, 25]

2. Redukcja klonu nowotworowego. Wpływ leczenia ruksolitynibem na ekspresję mutacji JAK2V617F jest niewielki. W badaniu COMFORT II obserwowano ogółem 8% redukcji po 72 tygodniach leczenia. Więcej pacjentów osiągnęło redukcję alleli JAK2V617F $\geq 10\%$ po leczeniu ruksolitynibem niż w grupie kontrolnej w tygodniu 48. (42% [29 z 69] vs 9% [2 z 22]) i w tygodniu 72. (40% [21 z 53] vs 0%). Natomiast u chorych na czerwienicę prawdziwą w badaniu RESPONSE mediana redukcji wynosiła 12,2% w tygodniu 32. (n = 92) i 34,7% w tygodniu 112. (n = 22). Z drugiej strony Pieri i wsp. opisali 3 przypadki całkowitej remisji molekularnej (1 pacjent z PRV i 2 chorych na ET) po pięciu latach leczenia ruksolitynibem. Pacjent z PRV osiągnął także całkowitą remisję hematologiczną, natomiast pacjenci z ET byli w częściowej remisji hematologicznej, co świadczy o obecności klonów niezależnych od mutacji JAK2 [14, 15, 26].
3. Zmniejszenie splenomegalii może powodować supresję bardziej agresywnych klonów zlokalizowanych w śledzionie, zmniejszenie nadciśnienia wrotnego, a także mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowych. Jak wykazały badania COMFORT u zdecydowanej większości pacjentów obserwowano różnego stopnia zmniejszenie śledziony. Konsekwencją tego jest m. in. niemal trzykrotnie mniejsza częstość splenektomii w porównaniu z grupą placebo lub BAT [27].
4. Zmniejszenie ryzyka transformacji w ostrą białaczkę. Obniżenie poziomu cytokin prozapalnych wydaje się zmniejszać ryzyko transformacji MF w ostrą białaczkę. Jednak w analizie retrospektywnej nie wykazano, aby stosowanie inhibitorów JAK (ruksolitynibu, momelotynibu, fedratynibu) zmniejszało ryzyko transformacji białaczkowej w porównaniu z terapią standardową lub pomalidomidem [28].
5. Zahamowanie włóknienia. Kvasnicka i wsp. wykazali u chorych w badaniu COMFORT II, że po 24 miesiącach leczenia ruksolitynibem u 15% doszło do regresji włóknienia szpiku, a u 57% uzyskano stabilizację włóknienia. Po 48 miesiącach terapii odsetek regresji zwiększył się do 24%, a po 60 miesiącach do 35% [29].

Ruksolitynib a allotransplantacja szpiku

Splenomegalia oraz obecność objawów systemowych należą do niekorzystnych czynników ryzyka związanych z allogeniczną transplantacją szpiku u chorych na mielofibrozę. Zastosowanie inhibitora JAK może wpłynąć korzystnie zarówno na

kwalifikację chorych do transplantacji, jak i na przebieg przeszczepienia poprzez poprawę stanu ogólnego chorych, zmniejszenie splenomegalii, obniżenie stężenia cytokin zapalnych. 22 pacjentów z MF leczonych w Niemczech otrzymywało ruksolitynib przed allotransplantacją. Lek stosowano do czasu rozpoczęcia kondycjonowania. Do przeszczepu u 86% chorych uzyskano zmniejszenie objawów ogólnych, a u 41% regresję wielkości śledziony o 50%, u dalszych 14% redukcja była mniejsza niż 50%. Natomiast 45% pacjentów nie uzyskało regresji splenomegalii lub ją utraciło w trakcie terapii inhibitorem JAK. Całkowite przeżycie jednoroczne po transplantacji wynosiło 81% i było ono lepsze u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ruksolitynibem. Z uwagi na fakt, że terapia ruksolitynibem wiąże się z ryzykiem powikłań infekcyjnych, badano rekonstrukcję limfocytów T i nie zaobserwowano opóźnień w odnowie limfocytów CD3, CD4, CD8 w porównaniu z przeszczepionymi nieleczonymi wcześniej inhibitorem JAK. Podobnie korzystny efekt z zastosowania ruksolitynibu przed transplantacją uzyskali Jaekel i wsp. Wydaje się więc, że zastosowanie tego leku przed przeszczepieniem jest bezpieczne i przynosi korzyść kliniczną. Z drugiej strony M. Robin i wsp. opisali wystąpienie zespołu lizy guza i ciężkiej niewydolności serca u chorych leczonych ruksolitynibem przed allotransplantacją [30-32]. Powyższe obserwacje mają jednak charakter wstępny, dotyczą niewielkiej populacji pacjentów. Rola ruksolitynibu w kontekście w planowanej transplantacji szpiku nie została zatem dotychczas jednoznacznie określona.

Ruksolitynib w leczeniu skojarzonym

Pomimo niewątpliwych korzyści klinicznych związanych z zastosowaniem inhibitora JAK, należy pamiętać, że mutacja JAK2V617F nie jest zaburzeniem molekularnym inicjującym rozwój MPN Ph(-). Stąd podejmowane są próby leczenia skojarzonego, które byłyby oparte na synergistycznym mechanizmie działania lub korygowałyby niedogodności związane z monoterapią ruksolitynibem. W celu ograniczenia nasilenia niedokrwistości prowadzone są badania nad skojarzonym leczeniem ruksolitynibem i lekiem immunomodulującym (lenalidomid) lub androgenem (danazol) lub czynnikami stymulującymi erytropoezę. Poprawa efektywności spodziewana jest poprzez skojarzenia inhibitora JAK z lekami mającymi eliminować komórki progenitorowe PMF, np. z inhibitorami Hedgehog, inhibitorami deacetylazy histonowej (panobinostat), lekami demetylującymi (azacytydyna). Prowadzone są także badania z ruksolitynibem w skojarzeniu z decytabiną w kryzysie blastycznej MPN Ph(-) [33, 34].

Ruksolitynib w terapii czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna są chorobami o dobrym rokowaniu, jednak ostatnie dane wskazują, że mediana przeżycia chorych jest krótsza niż zdrowej populacji i wynosi 19,3 roku dla ET oraz 13,7 roku dla PRV [35]. Leczenie tych chorób jest ukierunkowane głównie na

zapobieganie powikłaniom zakrzepowym i krwotocznym oraz łagodzenie objawów ustrojowych [7]. Grupą chorych szczególnie wysokiego ryzyka są pacjenci z opornością (11% pacjentów) lub nietolerancją hydroksymocznika (13% chorych). Oporność na HU u chorych na PRV zwiększa 5,6-krotnie ryzyko zgonu. W tej grupie pacjentów częściej obserwuje się transformację do ostrej białaczki. Natomiast oporność na hydroksymocznik (HU, hydroxyurea) u chorych na ET wiąże się z 6-krotnym wzrostem ryzyka zgonu, a 10-letnie przeżycie w tej grupie pacjentów wynosi jedynie 26% [36, 37].

Kryteria oporności/nietolerancji hydroksymocznika u chorych na czerwienicę prawdziwą wg European LeukemiaNet z 2011 r. są następujące:

- konieczność krwiopustów w celu utrzymania Ht <45% po 3 miesiącach terapii HU w dawce ≥ 2 g/d lub
- niekontrolowana mieloproliferacja (płytki krwi > 400 G/l i leukocyty > 10 G/l) po 3 miesiącach terapii HU w dawce ≥ 2 g/d lub
- brak redukcji masywnej splenomegalii (10 cm poniżej łuku żebrowego) o > 50% w badaniu palpacyjnym lub utrzymywanie się objawów związanych ze splenomegalią po 3 miesiącach terapii HU w dawce ≥ 2 g/d lub
- liczba neutrofilów < 1,0 G/l lub płytek krwi < 100 G/l lub Hb < 10 g/dL przy stosowaniu najmniejszej dawki HU wymaganej do uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi kliniczno-hematologicznej lub
- obecność owrzodzeń na kończynach dolnych lub innej związanej z HU toksyczności niehematologicznej, takiej jak objawy skórno-śluzówkowe, objawy ze strony przewodu pokarmowego, pneumonitis lub gorączka niezależnie od dawki HU.

Poniżej przedstawiono natomiast kryteria oporności/nietolerancji hydroksymocznika u chorych na nadpłytkowość samoistną wg European LeukemiaNet z 2011 r.:

- liczba płytek krwi > 600 G/l po 3 miesiącach terapii HU w dawce ≥ 2 g/d (2,5 g u chorych o wadze powyżej 80 kg) lub
- liczba płytek krwi > 400 G/l i leukocytów < 2,5 G/l niezależnie od dawki HU lub
- liczba płytek krwi > 400 G/l i Hb < 10 g/dL niezależnie od dawki HU lub
- obecność owrzodzeń na kończynach dolnych lub innych nieakceptowalnych objawów skórno-śluzówkowych niezależnie od dawki HU lub
- gorączka związana ze stosowaniem HU [2].

Badanie RESPONSE było randomizowaną próbą kliniczną, w której porównano ruksolitynib z terapią standardową u chorych na czerwienicę prawdziwą z opornością lub nietolerancją hydroksykarbamidu. Pacjenci wymagający krwiopustów, ze splenomegalią, otrzymywali ruksolitynib w dawce 2×10 mg lub standardowe leczenie (hydroksymocznik w dawkach niepowodujących toksyczności, interferon alfa, pipobroman, anagrelid, leki immunomodulujące). Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (kontrola hematokrytu – brak konieczności krwiopustu oraz zmniejszenie śledziony $\geq 35\%$) osiągnęło 20,9% leczonych ruksolitynibem i 0,9% leczonych standardowo. Wyniki dla poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego w tygodniu 32. przedstawiały się następująco: kontrola hematokrytu

60% dla ruksolitynibu vs 19,6% dla grupy kontrolnej, a redukcja splenomegalii odpowiednio 38,2% vs 0,9%. W grupie leczonej ruksolitynibem znacząco więcej chorych osiągnęło całkowitą remisję hematologiczną 23,6% vs 8,9% w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem w ciągu 1 roku wynosiło 94%. U niemal połowy chorych po leczeniu inhibitorem JAK obserwowano znaczącą poprawę stanu ogólnego i zmniejszenie objawów systemowych. Wśród działań niepożądanych, podobnie jak u chorych na MF, dominowała toksyczność hematologiczna – anemia i małopłytkowość, infekcje (w tym zakażenie *Herpes zoster*) [38].

Badanie to wskazuje na skuteczność inhibitora JAK w grupie chorych na PRV z opornością/ nietolerancją hydroksymocznika. Niektórzy autorzy są jednak zdania, że punkt końcowy tego badania został wybrany niefortunnie, gdyż największym problemem klinicznym u chorych na PRV nie jest splenomegalia czy konieczność krwiopustów, a powikłania zakrzepowo zatorowe. Ponadto z uwagi na długoletni naturalny przebieg kliniczny choroby konieczna jest znacznie dłuższa obserwacja pacjentów, aby w pełni ocenić korzyści kliniczne ze stosowania ruksolitynibu.

Podejmowane były także próby stosowania ruksolitynibu u chorych na ET z opornością/ nietolerancją HU. Lek zastosowano u 29 pacjentów, uzyskując 26% całkowitych remisji i 64% odpowiedzi częściowych. Redukcję liczby płytek krwi poniżej 600 G/l uzyskano u 79% chorych, u wszystkich doszło do normalizacji leukocytozy i ustąpienia splenomegalii [39].

Spośród wielu badanych obecnie inhibitorów JAK w terapii mielofibrozy największe nadzieje budzi pakrytynib pozbawiony toksyczności wobec megakariocytów, co umożliwi jego zastosowanie w przypadku towarzyszącej małopłytkowości, oraz momelotynib mający korzystny wpływ u chorych z niedokrwistością. Skuteczność tych leków musi być jednak zweryfikowana w badaniach 3. fazy. Warto także wspomnieć, że zaburzenia szlaku sygnałowego JAK-STAT nie ograniczają się do MPN Ph(-), ale mogą dotyczyć również innych nowotworów, np. chłoniaka Hodgkina, pierwotnego chłoniaka śródpiersia, ostrych białaczek, raka piersi, raka płuca. Istnieją zatem teoretyczne przesłanki do potencjalnego zastosowania ruksolitynibu w tych chorobach [33].

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011;29:573-582.
- [2] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761-770.
- [3] Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901.
- [4] Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-1708.
- [5] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS-Plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397.
- [6] Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2635-2642.
- [7] Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? *Blood* 2014;124:3529-3537.
- [8] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
- [9] Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391-2405.
- [10] Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 2010;24:1128-1138.
- [11] Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2015;372:601-612.
- [12] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
- [13] Harrison C, Kiladjan J, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787-798.
- [14] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Three-year efficacy, overall survival, and safety of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis from the COMFORT-I study. *Haematologica* 2015;100:479-488.
- [15] Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan J, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122:4047-4405.
- [16] Vannucchi AM, Kantarjian H, Kiladjan JJ, et al. A Pooled Overall Survival Analysis of The COMFORT Studies: 2 Randomized Phase 3 Trials of Ruxolitinib For The Treatment of Myelofibrosis. *Blood* 2013;122:2820.
- [17] Martino B, le Coutre Ph, Griesshammer M, et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in an Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients with Myelofibrosis (MF): An 1144-Patient Update. *Blood* 2014;124:3197.
- [18] Davis KL, Kaye JA, Cote I, et al. Real-World Assessment of Clinical Outcomes in Lower-Risk Myelofibrosis Patients Receiving Treatment with Ruxolitinib. *Blood* 2014;124:1857.
- [19] Benjamini O, Jain P, Estrov Z, Kantarjian HM, Verstovsek S. Therapeutic effects of ruxolitinib in patients with myelofibrosis without clinically significant splenomegaly. *Blood* 2012;120:2768-2769.
- [20] Tefferi A. Challenges Facing JAK Inhibitor Therapy for Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2012;366:844-846.
- [21] Schönberg K, Rudolph J, Vonnahme M, et al. JAK Inhibition Impairs NK Cell Function in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Res* 2015;75:2187-2199.
- [22] Parampalli Yajnanarayana S, Stübiger T, Cornez I. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2015;169:824-833.
- [23] Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood* 2013;122:3843-3844.
- [24] Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JCO* 2013;31(10):1285-1292.
- [25] Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, et al. Effects of Ruxolitinib Treatment on Metabolic and Nutritional Parameters in Patients With Myelofibrosis From COMFORT-I Clin Lymph. *Myeloma & Leukemia* 2015;15:214-221.
- [26] Pieri L, Pancrazzi A, Paciali A, et al. JAK2V617F complete molecular remission in polycythemia vera/essential thrombocythemia patients treated with ruxolitinib. *Blood* 2015;125:3352-3353.
- [27] Verstovsek S, Kiladjan J, Mesa RA, et al. Effect of Ruxolitinib On the Incidence of Splenectomy in Patients with Myelofibrosis: A Retrospective Analysis of Data From Ruxolitinib Clinical Trials. *Blood* 2012;120:2847.
- [28] Pardanani A, Abdelrahman RA, Begna K, et al. Retrospective Comparison Of Survival and Leukemic Transformation In Myelofibrosis Patients Treated With Ruxolitinib Versus Momelotinib Versus Fedratinib Versus Pomalidomide. *Blood* 2013;122:4049.
- [29] Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Effects Of Five-Years Of Ruxolitinib Therapy On Bone Marrow Morphology In Patients With Myelofibrosis and Comparison With Best Available Therapy. *Blood* 2013;122:4055.
- [30] Stübiger T, Alchalby H, Ditschkowski M, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia* 2014;28:1736-1738.
- [31] Jaekel N, Behre G, Behning A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:179-184.
- [32] Robin M, Francois S, Huynh A, et al. Ruxolitinib Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) In Patients With myelofibrosis: a Preliminary Descriptive Report Of The JAK ALLO Study, a Phase II Trial Sponsored By Goelams-FIM In Collaboration With The Sfgmtc. *Blood* 2013;122:2121.
- [33] Mascarenhas JO, Cross NC, Mesa RA. The future of JAK inhibition in myelofibrosis and beyond. *Blood Reviews* 2014;28:189-196.
- [34] Kiladjan J, Heideel FH, Vannucchi AM, et al. Efficacy, Safety, and Confirmation of the Recommended Phase 2 Dose of Ruxolitinib Plus Panobinostat in Patients with Intermediate or High-Risk Myelofibrosis. *Blood* 2014;124:711.
- [35] Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2507-2513.

- [36] Alvarez-Larra A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012;119:1363–1369.
- [37] Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larra A, Gomez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2011;152:81–88.
- [38] Kiladjian J, Griesshammer M, Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia. *N Engl J Med* 2015;372:426–435.
- [39] Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. Long-Term Results from a Phase II Open-Label Study of Ruxolitinib in Patients with Essential Thrombocythemia Refractory to or Intolerant of Hydroxyurea. *Blood* 2014;124:1847.